

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
[Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann].)

Zur Differentialdiagnose des Status Bonnevie-Ullrich

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Beat Schweingruber

von Derendingen (Sol.)



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. A. Werthemann

Tag der Promotion: 3. März 1955



Sonderdruck aus «Annales Paediatrici» Vol. 185, No. 3 (1955)

Meinen lieben Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548827_0121

Zur Differentialdiagnose des Status Bonnevie-Ullrich.

I. Einleitung.

Ein Kombinationsbild multipler Abartungen, das den Namen *Status Bonnevie-Ullrich* trägt, ist in den vergangenen Jahren immer mehr präzisiert und umschrieben worden. 1949 hat Ullrich in seiner Arbeit «Der Status Bonnevie-Ullrich» im Rahmen anderer «Dyscranio-Dysphalangien» sein nach ihm und der Osloer Forscherin Kristine Bonnevie benanntes Zustandsbild differentialdiagnostisch gegen andere Mißbildungen des Kopfes und der Extremitäten abgegrenzt, wie: Formen von Dysostosis enchondralis (*Pfaundler-Hurlersche Krankheit*, *Morquiosche Krankheit*), Pléonostéose familiale *Léri*, Störungen im diencephalen Bereich (*Moon-Biedl-Bardet-Syndrom*), Mongoloide Idiotie, Oxycephalie, Dysostosis cranio-facialis *Crouzon*, Acrocephalo-Syndaktylie *Apert*,

Status *Bonnevie-Ullrich* mit Pterygium colli (*Turner-Syndrom*), Cranio-Carpo-Tarsal-Dystrophie *Freeman* und *Sheldon*, Pterygienbildung und die kongenitalen Oedeme. Diese Arbeit legt zusammenfassend dar, was bis heute über den Status *Bonnevie-Ullrich* bekannt ist. Die Fragen der Genese und der Erbllichkeit sind jedoch noch immer nicht restlos geklärt. Der Zweck der vorliegenden Arbeit liegt darin, fünf weitere Fälle von Mißbildungen im Kopf-Extremitäten-Bereich anzufügen und deren Zugehörigkeit zum Status *Bonnevie-Ullrich* zu diskutieren.

Im Folgenden soll in Kürze die Entwicklung des Status *Bonnevie-Ullrich* als selbständiges Zustandsbild dargestellt werden.

von *Pfaundler* hat die multiplen Abartungen als ein überzufallsmäßiges Zusammentreffen mehrerer, und zwar oft scheinbar völlig heterogener Konstitutionsanomalien, insbesondere solcher der äußeren Körperform, bezeichnet. Die nächstliegende Frage befaßt sich nun mit den Faktoren, die ein solches überzufallsmäßiges Zusammentreffen verschiedenartiger Anomalien hervorrufen können. Die Theorie, wonach komplexe Zustandsbilder ein Kombinations-effekt verschiedener unabhängig voneinander wirkender Gene seien, ist unwahrscheinlich. Auch eine Polygenie im Sinne eines einfachen Mendelismus dürfte bei der Entstehung multipler Abartungen keine größere Rolle spielen (*Nachtsheim*). Nach *Grebe* und *Waardenburg* wäre eher eine Chromosomenmutation anzunehmen, wenn für die Entstehung multipler Abartungen eine rein genische Ausgangsbasis angenommen würde. Während der Nachweis einer Änderung des Genoms in der menschlichen Erbpathologie nicht erbracht werden kann, darf das Vorhandensein der Pleiotropie, d. h. das Eingreifen eines Gens in mehrere voneinander unabhängig verlaufende Entwicklungsprozesse als Ursache bestimmter multipler Abartungen, in der Humangenetik angenommen werden. *Ullrich* hat diesen Beweis für die *Pfaundler-Hurlersche* Krankheit erbracht (1943).

1930 wurde von *Ullrich* zum ersten Male eine Beobachtung an einem 8jährigen Mädchen veröffentlicht. Das Kind wies schon bei der Geburt Schwellungen an der rechten Hand und am Nacken auf, ebenso an beiden Füßen. Später entwickelte es sich ordentlich. Mit 8 Jahren wies es noch einen unteretzten Status auf, scharf vorspringende breite Hautfalten auf beiden Halsseiten vom Warzenfortsatz zum Akromion, Ptosis der Augenlider sowie Zeichen leichter Facialisparesie, Dysplasie der Mamillen, hoher, ogivaler Gaumen und tiefstehende Ohrmuscheln. Keine Veränderungen der inneren Organe. Dieser Fall wurde 17 anderen Beobachtungen der Literatur zugezählt und als sog. lymphangiektatisches Oedem bezeichnet. *Glanzmann*, *Fanconi*, *Rossi* und *Guinand* haben später ähnliche Fälle beschrieben. Allen diesen Fällen gemeinsam war der Kleinwuchs, das Pterygium colli, die Ptosis der oberen Augenlider, Facialisparesie, ogivaler Gaumen, Mamillenhypoplasie, tiefer Haaransatz im Nacken, Verkürzung und Höckerbildung der Nägel.

Embryologisch-entwicklungsphysiologische Untersuchungen sowie Ergebnisse der experimentellen Genetik haben in den letzten Jahren wesentliche Einblicke über den Gestaltungsablauf gewisser phänotypischer Merkmale ver-

schaft. Tierexperimentelle Mißbildungen im Kopf-Extremitäten-Bereich verdanken wir *K. Bonnevie*. Sie beobachtete an einem Mäusestamm mit rezessiv-erblichem Mißbildungskomplex Anomalien an Augen und Füßen. Es handelte sich hier um eine durch Röntgenbestrahlung hervorgerufene Mutation eines einzelnen Faktors (*my*) bei einem von *Little* and *Bagg* gezüchteten Stamm. *Bagg* hatte bereits früher als Vorstadium der Fußdeformitäten bei Mäuseembryonen auf der dorsalen Fußseite Blutblasen festgestellt. Durch Reihenuntersuchungen ist es *Bonnevie* gelungen, das Foramen anterius über dem 4. Ventrikel, welches 1917 *Weed* erstmals bei Schweineembryonen gesehen hatte, als Ursprungsort dieser Flüssigkeitsansammlungen nachzuweisen. Das Foramen anterius soll nur vorübergehend existieren, und zwar bei Keimen von 7 mm Länge. Nach Erreichen von 9—10 mm soll keine neue Flüssigkeit mehr austreten. Eine solche Öffnung über dem 4. Ventrikel ist inzwischen bei zahlreichen Vertebraten und angeblich auch beim Menschen nachgewiesen worden (*Ullrich*). Die primären Hautliquorblasen (Embryonalblasen) wandern nun, von physikalischen Faktoren beeinflusst, wie Oberflächengestalt, Hautspannung usw., in den Gesichtsbereich und über die seitlichen Kopf- und Halspartien hinunter zu den Extremitäten. Solange die Blasen wandern, hinterlassen sie auf ihrem Wege keine weiteren Spuren als höchstens eine mangelnde Entwicklung der Haut und ihrer Anhangsgebilde. Tritt jedoch Stillstand ein, dann erfolgt eine Transsudation von Blut und Lymphe, bedingt durch die verstärkte Hautspannung, und als Folge davon kommt es zu einer Störung formativer Entwicklungsprozesse während sensibler Phasen. Von den tierexperimentellen Resultaten an den *Little-Bagg*schen Blasenmäusen ausgehend, ist die Theorie der wandernden Hautliquorblasen auf den Menschen übertragen worden (*Ullrich*, 1936) und zur Klärung des Entstehungsmechanismus einer Gruppe von Fehlbildungen benützt worden. Kurz zuvor haben *Grünwald* und *Kornfeld* einen Fall von Elephantiasis lymphangiectatica beschrieben, der einen gleichen Mechanismus beim Menschen zu erklären schien. Die beiden Autoren beschrieben einen 4 Monate alten, 103 mm Scheitel-Steiß-Länge messenden menschlichen Keim, bei dem ein Weichteilwulst auffallend war, der sich in den seitlichen Kopfabschnitten hinter dem Ohr bis hinunter zum Schultervorsprung erstreckte. Am Hals und in den Achselhöhlen wurden Blasenbildungen festgestellt. Histologisch fanden sich in den Zystenwänden ausgedehnte lymphatische Gewebsanteile, so daß *Grünwald* und *Kornfeld* eine abnorme Entwicklung des lymphatischen Systems annahmen, um so mehr als ihnen die *Bonnevie*schen Experimente nicht bekannt waren. Entgegen den histologischen Befunden sah *Ullrich* darin ein embryonales Stadium des von ihm bereits beschriebenen Zustandsbildes. 1949 beschrieben *Werthemann* und *Reiniger* zwei Fälle mit großer primärer Nackenblase. Es handelte sich um Frühgeburten des 6. Monates. Die histologischen Untersuchungen ergaben jedoch keine Vermehrung des lymphatischen Gewebes in der Wandung der Zysten. Bei einem 3. Fall handelte es sich um ein Geschwister einer der angeführten Foeten, welches ebenfalls im 6. Schwangerschaftsmonat ausgestoßen wurde und neben einer Nabelschnurumschlingung eine Brust-Bauch-Spalte aufwies. Ein weiteres Geschwister kam mit einem Vitium cordis congenitum zur Welt. Als Stützen der Blasentheorie beim Menschen führt *Ullrich* folgende Punkte an: den typisch einseitigen Pectoralisdefekt, kombiniert mit Deformierung der gleichseitigen

Hand in Form einer Symbrachydaktylie, die den Fußdeformitäten der Blasenmäuse stark ähnlich ist, ferner die Beweglichkeitsdefekte im Gehirnnervengewebe als direkte Folge der mechanischen Einwirkung der Liquorblasen auf die Kerne der Rautengrube und der Medulla oblongata. Als auffälligste Tatsache ist für diesen Mechanismus die Aplasie der Facialis- und Abducenskerne (Ophthalmoplegien) anzuführen, Kerne, über denen sich durch das Foramen anterius die primäre Nackenblase bildet. Es ist weiterhin erwiesen, daß die teratogenetische Determinationsperiode sowohl der Kerndefekte wie der Hemmungsstörungen an den Extremitäten mit dem Auftreten und der Wanderung der Hautliquorblasen zeitlich zusammenfallen (Heubner, Spatz, Ullrich). Ullrich glaubt, daß der Gestaltungsmechanismus von multiplen Abartungen bei Mensch und Tier grundsätzlich derselbe sei. Er knüpft jedoch die Übertragung der Blasen Theorie auf den Menschen an bestimmte Voraussetzungen: Die genetische Grundlage und damit die Erbliehkeitsverhältnisse sind beim Menschen nicht mit denjenigen des Tieres vergleichbar und sind somit als offen anzusehen. Die Vorbedingungen für den Ursprung der Flüssigkeit aus dem Foramen anterius scheinen beim Menschen auch vorhanden zu sein. Die Verifizierung dieses Vorganges soll sich aus anatomisch nachgewiesenen Entwicklungsstörungen im Kerngebiet der Medulla oblongata ableiten lassen. Die Ursache zur Auspressung von Gehirnflüssigkeit kann jedoch verschieden sein. Bei den Blasenmäusen ist sie auf die Wirkung eines pathologischen Gens in homozygotem Zustand zurückzuführen. Da dieser Mechanismus beim Menschen fast mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, ist man zur Annahme gezwungen, es seien verschiedene Faktoren beteiligt, z. B. auch solche rein mechanischer Natur. Dafür spricht auch der bunte Wechsel der Merkmalskombinationen. Eine ausgesprochene Polyphaenie ist eines der Hauptcharakteristika des Status *Bonnevie-Ullrich*.

Nach dem klinischen Beobachtungsgut lassen sich die verschiedenen Formen in zwei Hauptgruppen einteilen:

1. *Asymmetrische Formen*: Hier wären Erscheinungsbilder einzureihen, die denjenigen der *Little-Baggs*chen Mäuse gleichen. Die zentrale Einwirkung der Blasen läßt sich hier an den Folgen der Kernaplasien der Medulla oblongata erkennen (beidseitige Facialis- und Abducensparesen mit Ophthalmoplegien bei erhaltener Konvergenz). Als Folgen der Blasenwanderung sind folgende Störungen zu betrachten: Fehlbildungen der Bulbusadnexe und der Ohren, einseitige Pectoralisaplasie mit Mamillendysplasie, Atrophie der Haut und ihrer Anhangsgebilde, unilaterale Rippenspalte, Symbrachydaktylie usw.

2. *Symmetrische Formen*: Hier wäre das Pterygium colli, kombiniert mit Status *Bonnevie-Ullrich*, anzuführen (*Turner-Syndrom*) sowie die kongenitalen lymphangiektatischen Oedeme. Zur Ausbildung dieser Zustandsbilder werden Flüssigkeitsbewegungen unbekannten Ursprunges angenommen. Über das Pterygium colli

und seine Beziehung zum Status *Bonnevie-Ullrich* berichtete *Ullrich* 1951. Von dem kongenitalen Oedem wird später noch die Rede sein.

In den Jahren 1946—1952 haben sich verschiedene Autoren mit den kausalen Zusammenhängen von Sauerstoffmangel und Mißbildungen beschäftigt. Auch hier haben tierexperimentelle Beobachtungen zu neuen Erkenntnissen verholfen. *Büchner*, *Maurath* und *Rehn* (1946) sowie *Rübsaamen* (1950) haben an Tritonkeimen das Auftreten von fundamentalen Mißbildungen bei Sauerstoffmangel festgestellt. Es zeigte sich, daß die Fehlentwicklungen vor allem auf Störungen in den Stadien der Gastrulation und Neurulation zurückzuführen sind. *Werthemann* und seine Mitarbeiter beobachteten an Kaninchen durch Drosseln der Arteria uterina der einen Seite Mißbildungen des Gehirnes sowie eine hohe Zahl von in Resorption begriffenen Embryonalanlagen auf der gedrosselten Seite. Versuche mit Ratten, welche in erniedrigtem atmosphärischem Druck gehalten wurden, ergaben eine hohe Zahl von Totgeburten, zudem traten Augenentwicklungsstörungen in Form einer Mikrophthalmie ohne spezielle Bevorzugung der einen Seite auf. *Büchner*, *Rübsaamen* und *Rothweiler* fanden am Hühnchenkeim die beim Triton systematisch erforschte teratogenetische Wirkung des O₂-Mangels bestätigt. Bei sehr früher Keimschädigung beherrschen Dysraphien des Zentralnervensystems das Bild, bei später eintretender Mißbildungen der Extremitäten sowie der Augen. Die Extremitätenmißbildungen in Form von Stummel- und Spaltbildungen werden auf eine Störung der Organisationsfunktion der apikalen Epidermisleiste (*Werthemann*, *Saunders*) zurückgeführt. *Naujoks* stellte 1953 anlässlich von Versuchen an Hühnerembryonen mit kurzfristiger Sauerstoffmangelschädigung diese phasenspezifische Wirkung des Sauerstoffdefizites fest. Die Hühnereier, die nur 84—120 Stunden vorbebrütet und darauf 3—5 Stunden einem Sauerstoffmangel von 3—5° ausgesetzt wurden, wiesen Embryonen auf, die neben Mißbildungen des Neuralrohres Blasenbildungen in den Flanken erkennen ließen. Es liegt nun nahe, eine Parallele zu den von *Bonnevie* beobachteten Blasenbildungen zu ziehen. Jedoch sowohl die Kürze der Zeit zwischen einwirkendem Sauerstoffmangel und dem Auftreten der Blasen, ferner das Vorkommen von Flüssigkeitsblasen in inneren Organen lassen eine solch komplizierte Entstehung der Blasen als unwahrscheinlich erscheinen, jedoch nicht ausschließen. Von *Naujoks*

wurden diese Blasen als eine bestimmte Reaktionsform des embryonalen Gewebes gegenüber dem O_2 -Mangel gedeutet. Ein wesentlicher Punkt im Gestaltungsmechanismus des Status *Bonnevie-Ullrich* ist die eigenartige Flüssigkeitsansammlung unter der Haut. Ob nun diese Flüssigkeit aus dem Foramen anterius ausgepreßt wird oder ob sie autochthon entsteht, wie es für die kongenitalen lymphangiektatischen Oedeme angenommen wird, ist von geringerer Bedeutung. Es ist durchaus denkbar, daß Sauerstoffmangel in einem sehr frühen Entwicklungsstadium für die subkutanen Flüssigkeitsansammlungen verantwortlich zu machen ist, die in späteren Stadien das komplexe Zustandsbild des Status *Bonnevie-Ullrich* hervorbringen. Jedenfalls bestätigen die Versuche am Hühnchenkeim, daß dem O_2 -Mangel, wie er bei Nidationsstörungen, Durchblutungsstörungen und Frühblutungen vorkommen kann, ätiologisch eine nicht zu unterschätzende Rolle zukommt.

Es wären nun noch einige Bemerkungen zu den Pterygienbildungen und den kongenitalen Oedemen zu machen. *Ullrich* sieht in den Flughautbildungen und im kongenitalen lymphangiektatischen Oedem Restzustände von Flüssigkeitsansammlungen, jedoch sollten Hinweise auf das Vorliegen einer primären Nackenblase vorhanden sein. Übrigens werden solche Pterygien an den Extremitäten mit Mißbildungen auch bei anderen Erkrankungen, so beim Status dysraphicus *Bremer* und bei der *Myelo-Osteo-Musculodysplasia hereditaria Kieser* gefunden. Hingegen kann das Pterygium colli als Leitsymptom für den Status *Bonnevie-Ullrich* angesehen werden (im amerikanischen Schrifttum als *Turner-Syndrom* bekannt).

Als ein Bindeglied zur Übertragung der Blasentheorie auf den Menschen kann auch das kongenitale lymphangiektatische Oedem betrachtet werden. 1938 veröffentlichte *Volz* aus der Marburger Klinik einen Fall von Oedema lymphangiectaticum congenitum. Ein 50 cm langes, reifes, neugeborenes Mädchen wies an beiden Augen einen Epicanthus auf, am Nacken große, leicht abhebbare Hautfalten, daneben ausgeprägte oedematöse Schwellung der beiden oberen und unteren Extremitäten, hauptsächlich der Hände und Füße. Die Schwellung war von ziemlich derber Konsistenz und erwies sich therapieresistent. Das Kind entwickelte sich normal weiter. In weiteren 13 Fällen von Oedema lymphangiectaticum congenitum (*Fromme, Erlanger, Finkelstein, Ruh und Dembo,*

Maslowski, Leopold-Gastrovinci) stimmten die wesentlichen Züge überein: oedematöse Schwellung vornehmlich der Extremitäten, in einem Falle auch des Gesichtes (*Erlanger, Ruh und Dembo*), auffallend schlaaffe Haut besonders im Nacken und Rücken. Über die Pathogenese dieser umschriebenen Oedembildungen ist nichts Sicheres bekannt. *Fromme* nimmt an, es handle sich um eine Lymphstauung mit abnorm weiter Ausbildung der Lymphkapillaren und Lymphspalten. Histologisch wurden tatsächlich in 2 Fällen dilatierte Lymphräume und Lymphspalten in den oedematös veränderten Geweben gefunden (*Wortberg, Schridde, Ruh und Dembo*). Die Prognose des lymphangiektatischen Oedems ist quoad vitam als günstig zu bezeichnen. Von den 13 erwähnten Fällen starb ein Kind an einem Infekt, die übrigen gediehen gut und zeigten normales Wachstum.

Im selben Jahr hat *Siegmund* ein ähnliches Zustandsbild bei zwei Geschwistern beschrieben und fand hierbei eine streng auf das elastische Fasersystem beschränkte Quellung und Gewebszerstörung mit Ausweitung der Lymphräume, vor allem der perivaskulär gelegenen. *Siegmund* bezeichnet die Zerstörung der elastischen Fasern als Elastotrypsie und schlug den Namen Oedema elastolyticum vor. Daneben fanden sich jedoch Divertikel und zystische Veränderungen der inneren Organe, Zwerchfellhernie mit Prolaps von Magen und Colon. Diese Befunde weichen nun erheblich von den mit der Blasentheorie noch erklärbaren Mißbildungen ab. Wenn jedoch die Elastotrypsie nicht unmittelbar in Abhängigkeit gebracht werden kann mit der Wanderung der Liquorblasen, könnte doch erwogen werden, ob sich diese abwegige Gewebskonstitution, die sich, in stärkstem Grade ausgebildet, frühletal auswirkt, in schwächerer Ausbildung nicht mitbestimmend für die Blasenwanderung zwischen den Geweben auswirken könnte (*Ullrich*).

II. Beschreibung der beobachteten Fälle.

FALL 1.

Anamnese.

A. Mutter des Kindes: Frau V.-R., Hausfrau, geb. 1922.

1. Familienanamnese: In der Familie keine weiteren Fälle von Mißbildungen, keine Stoffwechselkrankheiten bekannt. Keine Verwandtenehen oder Fehlgeburten. Als einziges Familienerbübel wird Schielen angegeben.

2. Persönliche Anamnese: Als Kind Masern, Keuchhusten und Varicellen. 1946 Zystenoperation im Frauenspital Basel. Chronische Tonsillitis. Menarche

mit 13 Jahren. Menses 4wöchentlich, Stärke normal. Am 12. 4. 1946 Geburt eines normalen männlichen Kindes.

B. Vater des Kindes: Über den Vater ist nur bekannt, daß sich in seiner Familie keine Fälle von Mißbildungen irgendwelcher Art oder Erbkrankheiten finden.

C. Schwangerschaftsanamnese: Letzte Periode Mitte April 1953. Kurz vor Beginn der Schwangerschaft schwere Darmstörung, angeblich als Folge einer Reise nach Sizilien. Die Patientin gibt an, daß sie unter anhaltendem Brechreiz und großer Übelkeit gelitten hat. Im 3. Schwangerschaftsmonat trat eine 2 Tage dauernde Blutung auf, im 6. Monat setzten plötzlich Wehen ein, und am 26. 10. 1953 wurde die nachfolgend beschriebene Mißbildung spontan ausgestoßen. Wochenbett und Geburt verliefen ohne Besonderheiten.

Äußere Beschreibung des Foeten: Es handelt sich um einen stark mazerierten, 16 cm Steiß-Scheitel-Länge messenden weiblichen Foeten. Auffallend ist eine große symmetrische Nackenblase, welche beide Ohren nach vorne drängt. Der Kopf ist in dorsofrontaler Richtung abgeplattet. Die oberen Extremitäten zeigen sowohl in der Schultergegend als auch an Ellenbeugen und Handgelenken Einschnürungen, zwischen welchen die Haut oedematös aufgetrieben ist. Die unteren Extremitäten zeigen starke Flexion im Hüft- und im Kniegelenk. Die Haut über den beiden Fußrücken ist blasenförmig aufgetrieben (Abb. 1, 2).

Auszug aus dem Sektionsprotokoll vom 15. 12. 1953 (E.N. 10760/53): Die Nabelschnur ist eher dünn, entgegen dem Uhrzeigersinn gedreht. Der Übergang der Nabelschnur zum Nabel ist auffällig dünn, wie abgeschnürt. Bei Eröffnung der Leibeshöhlen zeigen die Organe eine graubraune Farbe. Die Leber überragt den Rippenbogen um 5 mm, die Milz ist in situ nicht erkennbar. Das Darmkonvolut findet sich in richtiger Lagerung und Ausbildung. Das Zwerchfell steht beidseits auf der Höhe des 5. I.C.R. Die inneren Organe, in richtiger Lagerung und richtigem Größenverhältnis, lassen keinen abnormen Befund erkennen.

Kopf: Bei Eröffnung der Nackenblase finden sich ähnliche Verhältnisse wie beim Fall 2. Die Blasenhaut ist ca. 4 mm dick. Es entleert sich wenig wässerige bräunliche Flüssigkeit. In der Mitte ist die Blase durch ein zartes bindegewebiges Septum getrennt, welches den ganzen «Hautsack» in der Medianlinie etwas einzieht. Die Blase ist zweikammerig. Eine Verbindung mit dem Schädelinnern ist nicht feststellbar. Der Schädel ist ventro-dorsal zusammengedrückt, die einzelnen Schädelplatten sind knorpelig. Das Gehirn füllt den ganzen Schädelraum aus. Es ist breiig und läßt keine genaueren Strukturen erkennen. Chiasma und Nervi optici sind ebenfalls erweicht, lassen sich jedoch bis zu den Bulbi verfolgen. Die Bulbi sind geschrumpft. Skleren und Corneae stark mazeriert.

Histologische Untersuchung: Nackenblase (Elasticafärbung): Die Epidermis fehlt, das Corium ist ziemlich breit, mit dicht angeordneten Fasern. Die Tela subcutanea ist aufgelockert und gequollen. Es finden sich reichlich Gefäße.



Abb. 1.



Abb. 2.

Abb. 1. Partus immaturus 26. Schwangerschaftswoche mit großer Nackenblase. Starke Mazeration. E. N. 10760/53 (Fall 1).

Abb. 2. Partus immaturus 26. Schwangerschaftswoche mit großer Nackenblase. Starke Mazeration. Ansicht von hinten. E. N. 10760/53 (Fall 1).

welche mit Erythrozyten angefüllt sind. Linker *Fußrücken*, rechter *Handrücken*, linker *Oberschenkel*: Auffallend ist das Fehlen der Epidermis, daneben die starke oedematöse Auflockerung des subkutanen Gewebes. Die Bindegewebsfasern sind ausgezogen und bilden ein feines, netzartiges Gerüst.

FALL 2.

Anamnese.

A. Mutter des Kindes: Frl. H. D., Schneiderin, geb. 1929.

1. Familienanamnese: Aus der Familienanamnese ist erwähnenswert, daß von 5 Geschwistern ein Bruder gestorben ist, angeblich an Zahnkrämpfen. Ein weiterer Bruder fiel im Krieg. 3 Schwestern sind gesund. In der Familie sind

keine Fälle von Mißbildung, Fehlgeburten, Tuberkulose, Geisteskrankheit oder Stoffwechselkrankheiten bekannt.

2. Persönliche Anamnese: Als Kind hat die Patientin Masern, Röteln, Scharlach und Diphtherie durchgemacht. Daneben sei sie immer gesund gewesen. Menarche mit 16 Jahren, Zyklus unregelmäßig, 3—5wöchentlich, Stärke normal. Mit 19 Jahren hatte die Menstruation für ein Jahr ausgesetzt. Patientin führt das Sistieren auf den Krieg zurück. Nach wiederholten Spritzenbehandlungen seien die Menses wieder aufgetreten. Die vorliegende Mißbildung ist das erste Kind der Patientin. Angeblich keine Aborte bis dahin.

B. Vater des Kindes: H. K., Feinmechaniker, geb. 1932. Die Angaben über den Vater wurden durch die Patientin gemacht. Soviel der Patientin bekannt ist, sind in der Familiengeschichte keine Mißbildungen noch Fehlgeburten bekannt, ebenso keine Stoffwechsel- oder psychischen Erkrankungen. Die Eltern sowie 6 Geschwister seien gesund. Der Explorand selber soll sich in guter psychischer und physischer Verfassung befinden.

C. Schwangerschaftsanamnese: Letzte Periode im Juni 1954. Zur Zeit der nächsten Periode begann Patientin zu erbrechen. Die Hyperemesis ging während drei Monaten weiter. Patientin erbrach täglich. Sie habe in dieser Zeit fast nur getrunken. Während der ganzen Dauer der Schwangerschaft hat die Patientin keine anstrengende Arbeit leisten müssen, sie habe viel geschlafen und habe sich seelisch in guter Verfassung gefühlt. Zu Beginn des 5. Monats verspürte die Patientin erstmals Kindsbewegungen, vor allem nachts. 14 Tage vor Spitaleintritt traten Rückenschmerzen auf, dazu etwas blutiger Ausfluß, der sich zunehmend verstärkte. Am 1. 12. 1954 traten wehenartige Schmerzen auf, die Patientin trat ins Frauenspital Basel ein. Am 2. 12. 54 wurde die vorliegende Mißbildung ausgestoßen. Geburt und Wochenbett verliefen komplikationslos.

Äußere Beschreibung des Foeten: Es handelt sich um einen 24 cm langen weiblichen Foeten in stark mazeriertem Zustand. Die Epidermis ist am Rumpf und an den Extremitäten fast völlig abgeschilfert. Im Bereich des Nackens ist ein gut orangengroßer, flüssigkeitsgefüllter Hautsack erkennbar, der seine Begrenzung seitlich im Bereich der Ohren findet, caudal ventral auf Höhe der Schlüsselbeine, dorsal auf Höhe des oberen Randes beider Schulterblätter. Das äußere Ohr wird beidseits durch diesen Hautsack nach vorne gedrängt. Die rechte obere Extremität sowie die unteren Extremitäten weisen starke oedematöse Quellungen des subkutanen Gewebes auf. An Hand- und Fußgelenken sind Schnürfurchen angedeutet. Die Füße sind in typischer Varusstellung (Abb. 3, 4).

Auszug aus dem Sektionsprotokoll vom 9. 12. 1954 (E.N. 14218/54): Am Nabel sind die Verhältnisse unauffällig. Die Nabelschnur inseriert richtig. Die Gefäße finden sich in richtiger Verteilung. Die Zeichen der Reife sind nicht vorhanden. Bei Eröffnung der großen Körperhöhlen quillt reichlich bräunlich wässrige Flüssigkeit hervor. Die Leber überragt den Rippenbogen um 5 mm.



Abb. 3. Partus immaturus 26. Schwangerschaftswoche. Beachte die große Nackenblase und daneben die starke Schwellung der rechten oberen und der beiden unteren Extremitäten. E. N. 14218/54 (Fall 2).



Abb. 4. Partus immaturus 26. Schwangerschaftswoche. Große Nackenblase. Ansicht von hinten. E. N. 14218/54 (Fall 2).

Die Milz ist in situ nicht sichtbar. Magen-Darm-Traktus sind in richtiger Lage-
 rung und Ausbildung vorhanden. Der Uterus sowie die Adnexe sind klein und
 zart. Die inneren Organe sind alle an richtiger Stelle auffindbar und weisen
 nichts Bemerkenswertes auf.

Kopf: Die Nackenblase wird in der Medianlinie eröffnet. Die Wandung
 der Blase ist braungrau, außen ist die Epidermis abgeschilfert, im Innern ist

eine spiegelnde, zarte Auskleidung erkennbar. Als Inhalt entleert sich massenhaft bräunliche, mit Fetzen durchmischte Flüssigkeit. Es zeigt sich, daß der Hautsack unterteilt ist in vier Kammern, welche untereinander durch feine hauchdünne bindegewebige Septen getrennt sind. In der Medianlinie findet sich ein solches Septum, das die ganze Blase durchzieht und diese an den Nacken und an das Hinterhaupt fixiert. Unter der Nackenblase ist der Schädel richtig konfiguriert. Es läßt sich nirgends eine Kommunikationsstelle der verschiedenen Kammern mit dem Schädelinnern feststellen. Die Schädelplatten sind knorpelig. Die Fontanellen von normaler Breite. Der Schädel wird nach der Tentoriummethode seziiert. Das Gehirn füllt den ganzen Schädelraum aus, es ist symmetrisch. Die Gehirnmasse ist graubräunlich und zerfließt bei der Herausnahme. Irgendwelche Strukturen sind nicht mehr feststellbar. Das Chiasma und die beiden Nervi optici sind relativ noch gut erhalten und lassen sich bis zu den Bulbi verfolgen. Die beiden Augäpfel sind in die Orbitalhöhle zurückgesunken und scheinen stark geschrumpft. Skleren und Corneae sind makroskopisch nicht mehr differenzierbar.

Histologische Untersuchung: Es wurden dieselben Stellen histologisch geprüft wie bei Fall 1. Der Befund ist gleich, ausgenommen die Wandung der Nackenblase, die ein ausgesprochenes, faserreiches, dichtes und kernarmes Gewebe aufweist. Gefäße sind reichlich vorhanden, in welchen sich spärlich Erythrozyten finden. Nirgends ist eine Zellinfiltration zu erkennen. Zu bemerken sei bei diesem Fall, daß nur die rechte obere sowie die beiden unteren Extremitäten diese auffallend starke oedematöse Durchtränkung der Haut aufweisen, während der linke Arm keine Schwellung zeigt.

FALL 3.

Hier muß leider auf die Familien- sowie auch auf die persönliche Anamnese verzichtet werden, da der Patient nicht mehr erreicht werden konnte. Es handelt sich um einen 30jährigen Mann.

Status vom 30. April 1952: J. Cl., geb. 1924. Der Gesamthabitus ist der eines Pyknikers, richtig proportioniert, klein gewachsen.

Kopf: Die Größe entspricht dem Körperbau, er ist eher breit, die Stirn niedrig. Gebiß intakt, harter und weicher Gaumen vollständig ausgebildet.

Prüfung der Hirnnerven (orientierende Prüfung): Mandarinenöl wird als «fein» bezeichnet, im übrigen nicht genauer definiert.

Mit dem rechten Auge werden nur die Finger erkannt, wenn sie lateral der Blickrichtung gehalten werden. Die Augenlider werden innerviert. Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz. Die Sensibilität im Gesichtsbereich ist intakt.

Der linke Musculus abducens wird nicht bewegt. Die Gesichtsmuskeln werden symmetrisch bewegt. Gehör ist intakt.

Zucker wird als «scharf» bezeichnet, Kochsalz als Salz, Essig als bitter oder süß. Gaumen- und Schlundmuskulatur gut innerviert. Die Zunge wird gerade herausgestreckt.

Obere Extremitäten und Schultergürtel: Das rechte Schulterblatt ist etwas kleiner als das linke. Die untere Hälfte des rechten Musculus pectoralis fehlt. Ebenso fehlt die rechte Mamille. Der rechte Oberarm ist mäßig verkürzt und schwächer ausgebildet als auf der linken Seite. Der rechte Vorderarm ist stark



Abb. 5. Asymmetrische Form des Status Bonnevie-Ullrich: Abducensparese, Pectoralishypoplasie mit Mamillenaplasie und Symbrachydaktylie rechts (Fall 3).



Abb. 6. Symbrachydaktylie rechts. Kümmerliche Ausbildung der Fingernägel. (Fall 3.)

verkürzt, die Muskulatur ist schwach. Das rechte Handgelenk und die Mittelhand sind stark verkümmert. Die Finger der rechten Hand sind nur wenige cm lang, unbeweglich und miteinander verwachsen. Die Fingernägel sind rudimentär. Der rechte Daumen ist nur als kleiner Höcker vorhanden. An Stelle des Nagels findet sich eine kleine Einziehung der Haut. Der linke Arm ist kräftig ausgebildet. Lediglich der linke Daumen ist etwas zu dünn. Ferner sind die Mittel- und Endglieder der linken Langfinger zu dünn. Ihre Funktion ist jedoch gut.

Thorax: Die Behaarung der rechten Brustseite fehlt in der unteren Hälfte. Die rechte Mamille fehlt.

Herz und Lungen perkutorisch und auskultatorisch ohne Besonderheiten. Abdomen o. B.

Untere Extremitäten: gut ausgebildet und kräftig.

Nervensystem: Die Sensibilität ist für Berührung normal. Romberg negativ. Gehen auf Strich sicher. Einbeinstand sicher. Finger-Nasen-Zeigerversuch einwandfrei.

Reflexe: Tricepssehnenreflex beidseits positiv. Bicepssehnenreflex rechts fraglich, links positiv. Radiusperiostreflex rechts fehlt, links positiv. Bauchdeckenreflexe positiv. Patellar-Achillessehnen-Plantarreflex positiv.

Der Patient, der ein Hochschulstudium abgeschlossen hat, ist psychisch absolut unauffällig. Zusammenfassend weist er folgende phänotypischen Merkmale auf:

Störungen im Gehirnnervengbereich (vor allem beidseitige Abducensparese), rechter einseitiger partieller Pectoralisdefekt mit Aplasie der Mamille und Dysplasie der Hautanhangsorgane, rechtsseitige Symbrachydaktylie (Abb. 5, 6).

FALL 4.

Anamnese.

A. *Mutter* des Kindes: Frau B., Telephonistin, 26jährig, verheiratet seit 2½ Jahren. In der Familienanamnese ist nichts von Erbkrankheiten bekannt. Patientin hat keine Geschwister. Sie selbst sei nie ernstlich krank gewesen. Die Frau macht einen gesunden Eindruck. Aus ihrer persönlichen Anamnese ist noch zu erwähnen, daß sie früher einmal in Zürich einen künstlichen Abort durchmachte. Nach Geburt der vorliegenden Mißbildung ist die Patientin nicht wieder gravid geworden.

B. *Vater* des Kindes: Herr B., Elektromonteur, 28jährig. In der Familie ist ihm nichts von Mißbildungen oder Erbkrankheiten bekannt. Hat keine Geschwister. Außer einigen Kinderkrankheiten sei er nie krank gewesen. Der Mann ist auffallend klein, 1,55 m groß, und sieht äußerlich wie ein Bübchen aus. Er ist etwas rundlich und scheint am ehesten hypothyreotisch zu sein. Intellektuell scheint er der Norm zu entsprechen.

C. *Schwangerschaftsanamnese:* Letzte Periode anfangs April 1952. Kein Erbrechen, guter Verlauf. Kurz vor dem vorzeitigen Blasensprung leichte Oedeme. Am 29. 10. 1952 Blasensprung, also im 7. Schwangerschaftsmonat. Es sei sehr viel Fruchtwasser abgegangen. Zuerst keine Wehen, Herztöne konnten



Abb. 7.

Abb. 8.

Abb. 7. Totgeburt im 7. Schwangerschaftsmonat. Starke oedematöse Schwellung im Kopf- und Extremitätenbereich. Starke Mazeration. E. N. 11089/52 (Fall 4).

Abb. 8. Fall 4: Ansicht von der Seite. Kissenartige Vorwölbungen an Hand- und Fußrücken. E. N. 11089/52.

nach dem Blasensprung nicht nachgewiesen werden. Spontangeburt am folgenden Tag. Wochenbettsverlauf normal. Patientin hat angegeben, daß sie nie richtige Kindsbewegungen verspürt habe.

Blutgruppenverhältnis: Frau B.: AB, Rh: cdE. Herr B.: 0, Rh: cDe. Die Blutuntersuchungen bei Frau B. ergaben keine blockierenden oder agglutinierenden Antikörper.

Äußere Beschreibung des Foeten: Es handelt sich um einen weiblichen Foeten von 21 cm Steiß-Scheitel-Länge in mazeriertem Zustand. Die Haut zeigt überall Abschilferung der Epidermis, daneben ist sie schlaff und gefältelt. Im Bereich des Gesichtes finden sich groteske Vorwulstungen, so vor allem der beiden Wangen, die

sich unter der Nase fast berühren. Stark vorspringend ist ferner die Haut der Stirnregion. Die beiden Augen scheinen tief zurück zu liegen, wohl bedingt durch das starke Vorspringen von Wangen und Stirne. Die Nase ist klein und imponiert als ein dreieckiger Bürzel. Es finden sich jedoch zwei Nasenöffnungen, durch welche man mit einer feinen Sonde bis in die Choanen gelangen kann. Die Oberlippe zeigt Andeutung einer medianen Spaltbildung, ebenso die Unterlippe. Die Wangenpolster sind nach unten durch einen Hautwulst scharf begrenzt, welcher von beiden Mundwinkeln seitlich zum Hals hinzieht. Die beiden Ohren stehen auffallend tief. Die oberen Extremitäten sind gestreckt und stark oedematös aufgeschwollen. An den Handgelenken sind deutliche Schnürfurchen erkennbar. Die Handrücken wölben sich kissenartig vor, auch die einzelnen Finger sind stark verdickt und gequollen. Die unteren Extremitäten sind in den Gelenken gebeugt. Auch sie zeigen eine auffallend oedematöse Schwellung. Die Haut weist jedoch stärkere Faltenbildungen auf als an den Armen. Die beiden Füße zeigen Hakenfußstellung. Die dorsalen Fußflächen sind stark oedematös aufgetrieben (Abb. 7, 8).

Auszug aus dem Sektionsprotokoll vom 15. 12. 1953 (E.N. 11089/52). Am Nabel sind die Verhältnisse unauffällig. Die Nabelschnur inseriert an richtiger Stelle. Sie ist grüngrau verfärbt und ist aufgequollen. Die Plazenta ist dick, die Zotten unregelmäßig wie gequollen (nach Angabe von Dr. Meng). Bei Eröffnung der Körperhöhlen quillt braune wässrige Flüssigkeit hervor. Die inneren Organe zeigen einen stark mazerierten Zustand und eine graubraune Verfärbung. Die Leber überragt den Rippenbogen um 3 mm. Die Milz ist in situ nicht erkennbar. Der Intestinaltrakt findet sich in richtiger Lagerung und Ausbildung.

Zwerchfellstand beidseits auf Höhe der 6. Rippe. Bei der Sektion der inneren Organe findet sich nichts Erwähnenswertes. Bei der Sektion des Schädels zeigt sich, daß das subkutane Gewebe im Nacken- und Stirnbereich stark oedematös aufgequollen ist. Die platten Schuppen der Schädelknochen sind dem Alter entsprechend knorpelig. Der Schädel weist eine normale Konfiguration auf. Die Fontanellen sind von normaler Breite. Das Gehirn füllt den ganzen Raum aus. Eine Vermehrung der subduralen Flüssigkeit liegt nicht vor. Das Gehirn ist bei Herausnahme von weicher Konsistenz und graugelber Farbe. Die Hemisphären sind symmetrisch. Die einzelnen Hirnanteile sind deutlich unterscheidbar. Der Temporallappen deutlich abgesetzt. Der Sulcus centralis ist eben erkennbar. An der Basis sind Kleinhirn und Brücke unauffällig. Die beiden Lobi olfactorii sind unverhältnismäßig klein, ebenso die Tractus optici und das Chiasma. Nach Herausnahme des Gehirns werden von der Schädelbasis her die Augen präpariert und dann in toto zur histologischen Untersuchung herausgenommen. Die beiden Bulbi sind geschrumpft. Skleren sowie die Corneae stark mazeriert.

FALL 5.

Anamnese.

A. Mutter des Kindes: Frau Heidi P.-M., geb. 1927, seit 1951 verheiratet.

1. Familienanamnese: Vater und Mutter und zwei Brüder sind gesund. Keines der Familienangehörigen weist körperliche oder seelische Anomalien auf, auch in der weiteren Verwandtschaft sind angeblich keine Anomalien körperlicher oder geistiger Art bekannt. Die Großeltern starben an Gefäßleiden oder Tumoren.

2. Persönliche Anamnese: Als Kind hat die Patientin Masern, Keuchhusten, Röteln, Mumps durchgemacht. Ferner als Kind Nabelbruchoperation und Fraktur des linken Unterschenkels. Menarche mit 13 Jahren. Menses: 28—30-tägiger Zyklus. Dauer 7—8 Tage, keine Molimina. 1951 gebar Patientin im Frauenspital Basel ein normales Kind. Geburt und Wochenbett verliefen ohne Besonderheiten.

B. Vater des Kindes: B. P., Parkettleger, geb. 1909. Die Angaben über den Vater erfolgten durch seine Ehefrau. In der Familienanamnese des Exploranden ist über Mißbildungen nichts bekannt. Im übrigen ist die Familienanamnese wie auch die persönliche Anamnese in bezug auf die vorliegende Mißbildung irrelevant.

C. Anamnese der Schwangerschaft: Letzte Periode anfangs März 1954. Während der Schwangerschaft sind 3 Ereignisse erwähnenswert: Am 15. 4. 1954 wurde die Patientin in das Frauenspital Basel eingeliefert. Sie hatte nach einer beschwerdefreien Amenorrhoe von 6 Wochen 2 aspringgroße Tabletten Kaliumpermangant tief in die Vagina eingeführt. Als Motiv der Tat gibt sie an, eine Freundin hätte ihr von der Wirksamkeit dieser Tabletten erzählt, und da ihr das Kind «ungelegen» gewesen sei, habe sie die Tabletten eingeführt. Sie lebt mit ihrem Mann in gutem Einvernehmen, sie hat auch keine finanziellen Schwierigkeiten. Sie kann nicht begreifen, daß sie so etwas Dummes gemacht hat. Die Patientin macht einen oberflächlichen und psychisch labilen Eindruck. Bei Spitaleintritt hat sie Fieber und Frostgefühl. Zeitweise hatte sie das Gefühl, als sei sie unter der Geburt und habe Preßwehen. Lokalstatus: die Vagina war schwarz durch das KMnO_4 , an der Portio und im hinteren Scheidengewölbe verschiedene Ulzerationen. Keine Perforation in den Douglas. Keine Kaliaemie. Weiterer Verlauf komplikationslos. Keine Schädigung der 10-wöchigen Gravidität. AZR I, II, III positiv bei der Entlassung.

Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft hatte die Patientin zwei Schreck-erlebnisse. Kurz nach Spitalaustritt, am 4. 5. 1954, erschrak die Patientin durch das Überkochen eines Kessels in der Waschküche. Mitte Juni 1954 machte ihr 3jähriges Mädchen die Masern durch und erlitt nach den Schilderungen der Mutter einen epileptiformen Anfall. Die Mutter sei angeblich selber fast ohnmächtig geworden. Es war dies der erste Anfall, den das Kind hatte. In den Ferien im Juli-August 1954 sei die Patientin auf eine Bergtour mitgegangen und dabei sehr müde geworden. Abends habe sie Bauchschmerzen verspürt. Nach den Ferien, ca. 2—3 Wochen vor der Geburt der Mißbildung, sei sie plötzlich in der Taille schlanker geworden. Sie hatte das Gefühl, als habe sich der Uterus gesenkt. Die Patientin hat angeblich nie Kindesbewegungen verspürt.

Am 13. 9. 1954 plötzlich Wehen. Bald nach Einweisung in das Frauenspital Basel hat die Patientin die vorliegende Mißbildung geboren. Der Geburtsverlauf war normal.

Äußere Beschreibung des Foeten: Es handelt sich um einen 27 cm langen, männlichen, stark mazerierten Foeten. Die Haut ist braungrau verfärbt, die Epidermis löst sich in Fetzen von der Unterhaut ab. Die Haut ist schlaff und überall stark gefaltet. Das subkutane Gewebe scheint stellenweise stark aufgequollen, vor allem im Nackenbereich, wo eine wulstartige Vorwölbung erkennbar ist, ferner auch im Bereich der vier Extremitäten. Über den Hand- und Fußrücken ist das subkutane Gewebe stark oedematös aufgetrieben. Die Ohren sind klein, jedoch ohne Mißbildung. Die Nase ist auffallend klein. Das Gewebe im Bereich der Wangen ist wulstartig geschwollen.

Die oberen Extremitäten werden im Ellbogengelenk gebeugt gehalten. An den Handgelenken sind Schnürfurchen erkennbar. Die unteren Extremitäten sind sowohl im Hüftgelenk wie auch im Kniegelenk flektiert. Die beiden Füße sind in deutlicher Varusstellung (Abb. 9, 10).

Auszug aus dem Sektionsprotokoll vom 16. 9. 1954 (E.N. 10646/54): Am Nabel sind die Verhältnisse unauffällig. Die Nabelschnur ist 26 cm lang, die Plazenta 11 : 10 : 2 cm messend. Sie weist einzelne umschriebene, weiße, infarzierte Gewebspartien auf. Die Eihäute sind zart. Bei Eröffnung des Abdomens entleert sich reichlich gelbbraune Flüssigkeit. Alle inneren Organe weisen eine graubraune Farbe auf. Die Leber überragt den Rippenbogen um einige mm. Das Darmschlingenkonvolut findet sich in richtiger Lagerung und Ausbildung. Herz: Pericard und Epicard sind zart, ohne Blutungen oder Auflagerungen. Im rechten Herzen etwas geronnenes Blut. Der Klappenapparat zart. Der Abgang der großen Gefäße ist richtig. Das Foramen ovale ist offen.

Lungen: Pleura zart, die beiden Lungen sind richtig belappt, nicht entfaltet, von braungrauer Farbe und brüchiger Konsistenz.

Bauchorgane: Leber ist von mittlerer Größe, zundrig und von lehmfarbiger Beschaffenheit. Die Gallenblase klein und zart. Die Milz ist erbsgroß, grau-braun. Die Nebennieren und die Nieren an richtiger Stelle. Sie weisen keine Anomalien auf. Die Ureteren sind in der Einzahl vorhanden. Die Harnblasenschleimhaut ist postmortal stark verändert. Im ganzen Darmtrakt findet sich grünschwäzliche breiige Flüssigkeit. Die Schleimhaut ist überall mazeriert. Alle Teile des Darmes finden sich in typischer Lage, das Pankreas ist schlank und zart.

Der Schädel ist normal konfiguriert. Die platten Schuppen der Schädelknochen sind dem Alter des Foeten entsprechend knorpelig. Die Fontanellen sind von normaler Breite. Das Schädeldach wird nach der Tentoriummethode seziiert. Unter der Calotte füllt das Gehirn den ganzen Raum aus. Die Dura ist intakt. Das Gehirn sehr weich und zerfließend. Strukturen lassen sich nicht



Abb. 9.

Abb. 10.

Abb. 9. Foetus mortuus der 29. Schwangerschaftswoche. Starke oedematöse Schwellung des Gesichtes. Ansicht von vorne. E. N. 10646/54 (Fall 5).

Abb. 10. Fall 5: Ansicht von der Seite. Hautwulst im Nacken und Schwellung aller Extremitäten. E. N. 10646/54.

mehr erkennen. Nachdem das Gehirn entfernt wurde, wird beidseits der Bulbus präpariert. Das Chiasma und die Sehnerven sind noch gut erhalten. Die Bulbi sind stark geschrumpft. Makroskopisch sind die Hornhaut und die Skleren undeutlich und kaum unterscheidbar.

Histologische Untersuchung von Fall 4, 5: In beiden Fällen wurde histologisch nachgeprüft: Nacken- und Gesichtshaut mit darunterliegendem Gewebe, linke Hand und Fuß (Querschnitte), ferner die Aorta, die Augenlider und die beiden Bulbi.

Der mikroskopische Befund ist in beiden Fällen auffallend ähnlich: Die Gewebstücke aus dem Nacken- und Gesichtsbereich, sowie die Querschnitte durch Hand und Fuß zeigen neben stellen-

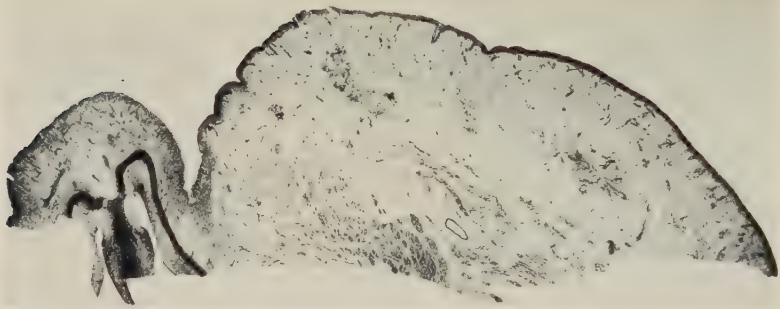


Abb. 11. Schnitt durch rechte Gesichtshälfte mit Nase. Das subkutane Gewebe ist stark verbreitert durch Quellung (Fall 4). Elasticafärbung. Vergr. 4×.

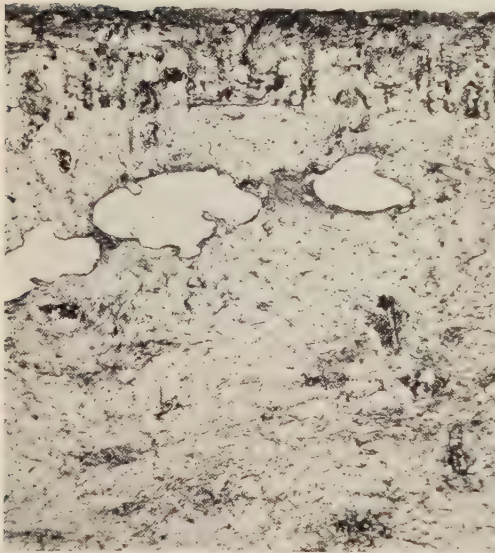


Abb. 12.

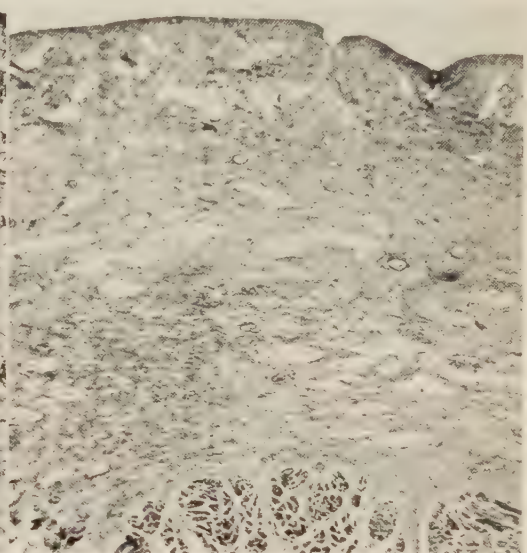


Abb. 13.

Abb. 12. Nackenhaut. Man erkennt die starke oedematöse Auflockerung des Koriums und der Subcutis sowie die zystische Ausweitung der Lymphspalten (Fall 4). Elasticafärbung. Vergr. 40×.

Abb. 13. Nackenhaut. Zystische Erweiterung der Lymphräume. Starke Maze-ration. Elasticafärbung. Vergr. 35×.

weise gut erhaltener Epidermis eine starke Verdickung und oedematöse Quellung der Haut und des Unterhautbindegewebes. Die Bindegewebsfasern bilden ein lockeres Gerüst. Die einzelnen Fasern scheinen stark verschmälert. In diesem Fasergerüst finden sich größere, zystische Hohlräume, welche mit einem feinen Endothel

ausgekleidet sind und in deren Umgebung sich häufig mit Erythrozyten angefüllte Gefäßkapillaren erkennen lassen. Diese zystischen Gebilde finden sich zahlreich sowohl im Corium als auch in der eigentlichen Subcutis, häufig in Gruppen angeordnet, und sind als erweiterte Lymphspalten zu deuten. Die größeren Lymphspalten lassen in ihrer Wandung glatte Muskelfasern erkennen. Mit Elasticafärbung stellen sich die elastischen Fasern deutlich dar. Das gesamte elastische Fasersystem der Haut läßt keine auffallenden Veränderungen erkennen. Eine Zellinfiltration kann nirgends festgestellt werden. Die Aorta zeigt in beiden Fällen einen richtigen Aufbau ihrer Gefäßwand. Auch hier ist das elastische Fasersystem intakt.

Die herauspräparierten Augen und ihre Adnexe weisen in beiden Fällen starke Mazeration auf. Aus diesem Grunde können histologisch keine eindeutigen Befunde erhoben werden (Abb. 11, 12, 13).

III. Beurteilung der Fälle.

Fälle 1 und 2: Diese beiden Mißbildungen sind in ihrer Merkmalsausprägung ausgesprochen ähnlich. Beiden gemeinsam ist der große Hautsack in der Nackengegend, wobei dieser in einem Falle zweikammerig, im anderen vierkammerig unterteilt ist. Des weiteren gemeinsam sind die oedematösen Quellungen, die sich speziell auf die Extremitäten und hier vor allem auf die dorsalen Flächen von Händen und Füßen beschränken. Die Lokalisation der Nackenblasen entspricht ganz derjenigen bei den *Little-Baggs*chen Blasenmäusen. *Ullrich* bezeichnet deshalb diese Zustandsbilder als embryonale Stadien des Status *Bonnevie-Ullrich*.

Bleichschmidt stellte bei 15—17 mm langen menschlichen Embryonen eine extradural gelegene umschriebene Nackenblase fest und wies damit nach, daß beim Menschen wie bei den my-Mäusen auf der gleichen Entwicklungsstufe Hautblasen entstehen können. Der Beweis, daß es sich bei der ausgepreßten Flüssigkeit um Liquor handelt, konnte jedoch nicht erbracht werden (s. *Ullrich*, Erg. inn. Med. u. Kinderh., Bd. 2, 1951). Obwohl das Foramen anterius bei vielen Vertebraten und angeblich auch beim Menschen gefunden worden ist, glaubt gerade *Ullrich* nicht an die liquorführenden Räume als Ursprungsort der Flüssigkeit. Er nimmt, als einzig befriedigende Erklärung, die autochthone Flüssigkeitsbildung an. Diese Auffassung soll aber nur für die symme-

trischen Formen des Status *Bonnevie-Ullrich* gelten, zu denen wir unsere beiden Fälle (1 und 2) rechnen wollen. Im Vergleich zur asymmetrischen Form des Status *Bonnevie-Ullrich*, die in bezug auf die teratogenetische Terminationsperiode in gute Übereinstimmung mit der Liquorauspressung gebracht werden kann, lassen das Pterygium colli und die damit einhergehenden Anomalien des symmetrischen Zustandsbildes auf einen späteren Zeitpunkt der Entstehung schließen (*Ullrich*). Die erste den beiden beschriebenen Mißbildungen ähnliche Beobachtung haben, wie schon angeführt, *Grünwald* und *Kornfeld* gemacht. Sie fanden jedoch dabei eine schwere Hemmungsmißbildung des lymphatischen Apparates und lehnten deshalb die Entstehung der Blasen aus dem Foramen anterius ab. Die von *Werthemann* und *Reiniger* 1949 beschriebenen embryonalen Formen von Status *Bonnevie-Ullrich* entsprechen unseren beiden Fällen recht genau, sowohl in bezug auf die äußere Gestalt als auch im histologischen Bild. Auf keinen Fall wurde eine Vermehrung oder eine abnorme Gestaltung des lymphatischen Gewebes gefunden. Die Zurechnung zum Status *Bonnevie-Ullrich* als embryonale Formen dürfte sicherstehen.

Fall 3: Fall 3 stellt ein klassisches Beispiel für die asymmetrische Form des Status *Bonnevie-Ullrich* dar. Alle Mißbildungen, wie sie bei den my-Mäusen durch die Blasenwirkung zustande kommen, sind hier vorzufinden:

1. Beweglichkeitsdefekte im Gehirnnervengbereich: N. abducens, entstanden durch die zentrale Einwirkung der Flüssigkeitsansammlung (Druckschädigung).

2. Muskeldefekte: Pect. major, Unterarm- und Handmuskulatur. Bereits als Folge der Blasenwanderung.

3. Skelettanomalien: einseitige Verkürzung von Arm und Hand mit Brachyphalangie und Syndaktylie.

4. Störungen der Haut und ihrer Anhangsorgane: Mamillenaplasie, mangelhafte Behaarung der entsprechenden Thoraxseite.

Fälle 4 und 5: Die Hauptbefunde dieser beiden, in ihrer äußeren Form analogen Zustandsbilder sind zusammengefaßt folgende: starke, eher derbe Schwellung der Gewebe im Gesicht und Extremitätenbereich, vor allem der Hände und Füße, Vorwulstung der Haut im Nacken. Histologisch sind die zystischen Erweiterungen der Lymphspalten hervorzuheben. Eine auffallende Ähnlichkeit mit der von *Volz* beschriebenen Beobachtung und den übrigen eingangs erwähnten Fällen von kongenitalem lymphangiecta-

tischem Oedem ist nicht zu verkennen. Sowohl makroskopisch wie mikroskopisch stimmen die Untersuchungsergebnisse mit den früher beschriebenen Fällen überein. Von dem durch *Siegmund* 1938 beschriebenen Fall weichen unsere beiden Beobachtungen jedoch entscheidend ab. So fand *Siegmund* neben Ausweitung der Lymphräume eine ausgedehnte Zerstörung der elastischen Fasern, die er als Elastotrypsie bezeichnete. Daneben zystische Veränderungen auch an den inneren Organen mit Zwerchfellhernie und Divertikelbildungen. An unseren beiden Fällen jedoch fanden sich an den inneren Organen gar keine Veränderungen, auch nicht am elastischen Fasersystem. *Ullrich* führt wiederholt an, daß stärkere Veränderungen an inneren Organen eine Zurechnung zum Status *Bonnevie-Ullrich* ausschließen, da diese durch die Blasentheorie nicht erklärt werden können. Es stellt sich nun sofort die Frage, woher denn die viele Flüssigkeit stammt, die für den späteren Gestaltungsmechanismus so entscheidend ist. Ob sie aus dem Foramen anterius stammt oder nicht, kann hier nicht entschieden werden. Diese Annahme ist zum mindesten unwahrscheinlich, denn es müßte in diesem Stadium der foetalen Entwicklung mehr von der Nackenblase erkennbar sein als nur eine starke Vorwulstung der Haut. Ferner müßten bereits Hemmungsmißbildungen an den Extremitäten zu finden sein, wenn der Blasenwanderungsmechanismus zu Recht bestünde. Es ist weiterhin kaum anzunehmen, daß sich z. B. im Fall 4 die Blasen auf ihrem Wege derart symmetrisch auf beide Gesichtshälften und auf die Extremitäten verteilten. Die Behauptung, die verschiedene Autoren vertreten haben, die Flüssigkeit sei autochthon an Ort und Stelle entstanden, scheint nicht abwegig. An dieser Stelle sei die Frage des Sauerstoffmangels, die eingangs schon erwähnt wurde, nochmals aufgeworfen. Die tierexperimentellen Versuche am Hühnchenembryo, speziell von *Naujoks*, ergaben bei kurzfristigem Sauerstoffmangel Blasenbildungen bei Hühnerembryonen. *Naujoks* sieht darin eine besondere Reaktionsform des sauerstoffgeschädigten embryonalen Gewebes. Es scheint durchaus denkbar, daß ein solcher Mechanismus beim Menschen ebenfalls zur Geltung kommen könnte. Anamnestisch sind in unseren beiden Fällen aus diesem Gesichtspunkt folgende Erhebungen zu machen:

Fall 4: In der Schwangerschaftsanamnese sind weder Blutungen noch psychische Traumen während der Gravidität feststellbar.

Bei der Geburt bestand offenbar ein Hydramnion, auch war

die Plazenta dick, gequollen und wies histologisch Fibrosierung des Zottenstromas auf. Es wäre also durchaus möglich, daß eine Störung in der Plazentation stattgefunden hat.

Fall 5: In der Anamnese sind drei Ereignisse von Wichtigkeit: einmal ein Abortversuch mit Kaliumpermanganat, dann das Schreckerlebnis und die starke Übermüdung anläßlich der Bergtour. Der Versuch, die Schwangerschaft zu unterbrechen, ist sicher nicht unwesentlich. Obwohl die Patientin mit intakter Gravidität aus dem Spital entlassen werden konnte, ist eine Schädigung des Keimes nicht auszuschließen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß in beiden Fällen Hinweise auf eine frühe Schädigung durch Ernährungsstörungen des Keimes in Betracht zu ziehen sind.

Im Hinblick auf die Differentialdiagnose soll zunächst erwähnt werden, daß es sich in unserem Falle um zwei Totgeburten einmal in der 28., das andere Mal in der 29. Schwangerschaftswoche handelt. Es kann nicht bestimmt ausgesagt werden, ob sich die oedematösen Schwellungen bis zum Geburtstermin noch verändert haben würden oder nicht. Ein Vergleich mit der Volzschen Beobachtung (normales Neugeborenes) ist nur unter Berücksichtigung dieser Tatsachen statthaft.

Differentialdiagnostisch müssen folgende weitere Formen von kindlichen Oedemen ausgeschlossen werden:

1. Hydrops congenitus bei Morbus haemolyticus neonatorum. Rhesusinkompatibilität ist in beiden Fällen fast mit Bestimmtheit auszuschließen. Im Fall 4 wurden durch Blutuntersuchungen der Mutter blockierende und agglutinierende Antikörper ausgeschlossen, nachdem bei der Mutter die Rh-Formel cdE, beim Vater cDe eruiert worden waren. Beim Fall 5 ist die Mutter des Kindes Rh-positiv. Der Vater konnte nicht untersucht werden.

2. Alle Oedeme, die postnatal auftreten, wie Skleroedem, entzündliche und nephrotische Oedeme, können ausgeschlossen werden.

3. Als Differentialdiagnose kommt in Frage die kongenitale Elephantiasis und das chronische Trophoedem. Die Elephantiasis ist ein selten auftretendes Zustandsbild, welches durch Zirkulationsstörungen, insbesondere Lymphstauungen, einerseits, durch Gewebswucherungen andererseits ausgezeichnet ist und geht mit teilweise unförmigen Verdickungen der Haut und des Unterhautzellgewebes einher. Pathogenetisch wird eine Reaktion der Lymph-

gefäße und des Bindegewebes auf mechanische, neoplastische oder bakterielle Schädigungen (*Elterich, Mahon*) angenommen. Das Bindegewebe, besonders die muskulären und sehnigen Anteile hypertrophieren, Lymphangiectasien sind selten. Die Schwellungen sind fest, es lassen sich keine Dellen eindrücken. Die Aetilogie ist unbekannt.

Das chronische Trophoedem steht zwischen der kongenitalen Elephantiasis und dem lymphangiectatischen Oedem. Es zeigt harte, schmerzlose Schwellungen von einem oder von mehreren Teilen der Extremitäten, meistens der unteren. Die Schwellung ist als Kombination von Oedem und Gewebshypertrophie aufzufassen. Ein wesentliches Charakteristikum ist die Erbllichkeit. Die Krankheit ist bekannt unter dem Namen Morbus *Milroy*. In unseren beiden Fällen läßt sich histologisch keine Gewebswucherung irgendwelcher Art feststellen. Es kann auch kein Anhaltspunkt für das Vorliegen einer erblichen Krankheit gefunden werden.

Zur Frage der Erbllichkeitsverhältnisse können unsere 5 Fälle nichts beitragen. In keiner Familiengeschichte konnten irgendwelche Hinweise auf andere Erbkrankheiten, noch gehäufte Fehlgeburten oder Vorkommen ähnlicher Mißbildungen festgestellt werden. Einschränkend muß hier erwähnt werden, daß die anamnestischen Angaben von 2 Fällen schriftlich eingeholt werden mußten. In einem Fall konnte der Patient nicht mehr erreicht werden, und über die restlichen beiden Beobachtungen stammt die Auskunft von der Mutter des Kindes, die über die Familiengeschichte des Vaters mangelhaft orientiert war. Obwohl also die anamnestischen Angaben lückenhaft sind, ist doch festzuhalten, daß zum mindesten in der Parentalgeneration nirgends irgendwelche Anhaltspunkte vorzufinden sind.

Nach *Rossi* und *Howald* soll der Status *Bonnevie-Ullrich* ein fakultativ dominantes Erbleiden sein. *Ullrich* findet diese Annahme noch zu wenig begründet, da sie sich nicht auf ein einheitliches Ausgangsmaterial stützt. Da der Status *Bonnevie-Ullrich*, vor allem die asymmetrische Form, die mit dem Blasenmechanismus einen einheitlichen Gestaltungsvorgang besitzt, als ein ausgesprochen polygenetisches Syndrom aufzufassen ist, wird die Frage nach den Erbllichkeitsverhältnissen gegenstandslos (*Ullrich*). Für die symmetrischen Formen hingegen, für welche der Gestaltungsmechanismus noch nicht eindeutig erklärt ist, sind weitere genealogische Nachforschungen notwendig.

Zum Schluß sei noch eine Bemerkung über die Geschlechtsverteilung gemacht. Nach *Ullrich* darf die Gynaekotropie als gesichert angesehen werden. Aus einer Zusammenstellung von *Volz* geht hervor, daß von 49 Fällen des typischen symmetrischen Kombinationsbildes (komplettes Syndrom) 40 weibliche und nur 9 männliche Merkmalsträger gefunden wurden. Von 13 Beobachtungen von kongenitalem lymphangiektatischem Oedem sind 8 weiblich, 3 männlich; 2mal fehlen die Geschlechtsangaben. Für die asymmetrischen Formen konnte bis jetzt nichts Bindendes über die Geschlechtsverteilung mangels genügender Zahlen an Beobachtungen ausgesagt werden. Doch scheint hier das weibliche Geschlecht nicht zu überwiegen. Von unseren 5 Beobachtungen sind die beiden embryonalen Formen von Status *Bonnevie-Ullrich* weiblich. Von den beiden Foeten, die wir dem kongenitalen lymphangiektatischen Oedem zurechnen möchten, ist einer männlichen, der andere weiblichen Geschlechts. Die einzige Form, die sicher dem asymmetrischen Zustandsbilde zuzurechnen ist (Fall 3), ist männlich.

Herrn Prof. Dr. A. Werthemann, Direktor der Pathologisch-Anatomischen Anstalt Basel, möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Anregungen während der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Th. Koller, Direktor des Frauenspital Basel, und Herrn Dr. M. Meng, Frauenarzt in Zürich, danke ich bestens für die anamnestischen Angaben.

Zusammenfassung.

1. Einleitend werden verschiedene Mißbildungen im Kopf-Extremitäten-Bereich angeführt, die differentialdiagnostische Bedeutung für den Status *Bonnevie-Ullrich* besitzen. Es folgt die Beschreibung der Entwicklung des Zustandsbildes mit Darstellung der klinischen Erscheinungsformen. Tierexperimentelle Untersuchungen sowie Ergebnisse der experimentellen Genetik tragen wesentlich zur Aufklärung des Gestaltungsmechanismus des Status *Bonnevie-Ullrich* bei. Es wird speziell auf die Bedeutung des Sauerstoffmangels in frühen Stadien der Keimentwicklung als mögliche Ursache für Fehlbildungen im Kopf-Extremitäten-Bereich hingewiesen.

2. Es werden 5 eigene Fälle mitgeteilt: Zwei Foeten, ausgestoßen in der 26. Schwangerschaftswoche, welche beide eine große mehrkammerige Nackenblase aufweisen. Auf Grund der Befunde werden die beiden Fälle als embryonale Formen des Status *Bonne-*

vie-Ullrich eingegliedert. Sie weisen große Ähnlichkeit auf mit den von *Werthemann* und *Reiniger* beschriebenen Beobachtungen.

Ein 30jähriger Mann wird beschrieben, der die asymmetrische Form des Status *Bonnevie-Ullrich* aufweist.

Zwei Foeten, totgeboren im 7.—8. Schwangerschaftsmonat, mit starken Hautfalten im Nacken, daneben auffallende Schwellung des subkutanen Gewebes an den Extremitäten, in einem Falle auch im Gesicht. Histologisch ließ sich eine Ausweitung der Lymphspalten nachweisen. Beide Fälle werden dem kongenitalen lymphangiektatischen Oedem zugerechnet, da sie auffallende Ähnlichkeit mit früher beschriebenen Beobachtungen von *Volz* und anderen Autoren erkennen lassen. Andere Formen kindlicher Oedeme werden differentialdiagnostisch erwogen.

3. Abschließend wird festgestellt, daß über die Vererbung des Zustandsbildes nichts Wesentliches ausgesagt werden kann. Die anamnestischen Angaben enthalten keine Hinweise. Sie sind aus äußeren Gründen jedoch mangelhaft. Von den 5 mitgeteilten Fällen sind die beiden embryonalen Formen weiblich, was für die Gynaekotropie der symmetrischen Form des Status *Bonnevie-Ullrich* spricht. Die asymmetrische Form ist männlich, und von den beiden Beobachtungen von lymphangiektatischem Oedem ist eine männlichen, die andere weiblichen Geschlechts.

Summary.

1. In the introduction are mentioned several abnormalities in the area of the head and the extremities which have differential-diagnostic importance with regard to the status *Bonnevie-Ullrich*. Later the development and the various clinical forms of the *Bonnevie-Ullrich* syndrome are described. The results of animal experiments and experimental genetics help considerably with the explanation of the etiology of the status *Bonnevie-Ullrich*. The importance of anoxia in the early stages of foetal development as possible cause of malformations on the head and the extremities is stressed.

2. Communication of 5 own cases: 2 foeti born in the 26th week of gestation, both with multiloculated nuchal blisters. Based on our findings both cases were ranked as embryonal forms of the *Bonnevie-Ullrich* syndrome. They showed great similarity with the cases observed by *Werthemann* and *Reiniger*.

A man of thirty with an asymmetrical form of status Bonnevie-Ullrich.

Two foeti, stillborn in the 7th and 8th months of pregnancy, with marked nuchal skin folds, also pronounced swelling of the subcutaneous tissue of the extremities, in one case also of the face. This was histologically proved to be due to a widening of the lymph spaces. Both cases are considered to belong to the group of congenital lymphatic oedema because they showed striking similarities with the earlier described observations made by Volz and others. Other forms of infantile oedema are considered in the differential diagnosis.

3. In conclusion it is stated that nothing definite can be said about the heredity of the syndrome. No pointers were obtained from the anamnesis, which, for external reasons, however, was deficient. Of the 5 communicated cases the 2 foetal ones were female which may suggest a gynaecotropy of the symmetrical form of status Bonnevie-Ullrich. The asymmetrical form is male, while of the two observed cases of lymphangiectatic oedema one was male and the other female.

Résumé.

1° L'auteur passe en revue les malformations de la tête et des extrémités qui peuvent ressembler à celles du syndrome de Bonnevie-Ullrich, dont il décrit le développement et les différentes formes cliniques.

Des expériences de génétique faites sur des animaux aident à comprendre le mécanisme de formation du syndrome susnommé. Il se pourrait que l'anorexie influence les stades précoces de l'ontogénèse et provoque des malformations de la région de la tête et des extrémités.

2° Description de 5 cas, dont deux fœtus, âgés de 26 semaines, présentent une cavité polykystique dans la région de la nuque et que l'auteur range parmi les formes embryonales du syndrome de Bonnevie-Ullrich. Ressemblance frappante avec les cas observés par Werthemann et Reiniger.

Troisième cas, un homme de 30 ans présentant la forme asymétrique du syndrome de Bonnevie-Ullrich.

2 fœtus mort-nés au 7^e et 8^e mois présentent de grands plis cutanés dans la nuque, de l'œdème sous-cutané aux extrémités, et dans un cas aussi de la face. A l'examen histologique, on trouve un

agrandissement des vaisseaux lymphatiques. Il s'agit donc de cas d'œdème lymphangiectatique congénital tels qu'ils ont été décrits par Volz et d'autres auteurs. Les autres formes d'œdèmes de l'enfant sont énumérées.

3° Il n'est pas possible d'éclaircir la question de l'hérédité d'après l'anamnèse, parfois sommaire, il est vrai.

Les deux formes embryonnaires appartiennent au sexe féminin, ce qui concorde avec le gynécotropisme de la forme symétrique du syndrome de Bonnevie-Ullrich.

Le troisième cas, forme asymétrique, est un homme. Les cas d'œdème lymphangiectatique sont l'un masculin, l'autre féminin.

Literatur.

- Bagg, H. J., and C. C. Little: Amer. J. Anat. 33, 119, 1924. — Bonnevie, K.: J. exp. Zool. 67, 1934; Erbarzt 2, 145, 1935; Hereditary Hydrocephalus in the House Mouse, I. Mat.-Naturv. Klasse 1944, No. 10, Oslo, Fasc. III u. IV. — Büchner, F., J. Maurath und J. J. Rehn: Klin. Wschr. 24/25, 137, 1946. — Büchner, F., H. Rübsaamen und G. Rothweiler: Naturwiss. 142, 1951. — Elterich, C. H., and C. C. Yount: Amer. J. Dis. Child. 29, 1925. — Erlanger, B.: Z. Kinderheilk. 11, 333, 1914. — Fanconi, G.: Lehrbuch der Paediatric, 2. Aufl. 1950. — Fanconi, G., und M. Grob: Klinische und forensische Bedeutung der Impressiones digitatae am kindl. Schädel. Festschrift Zangger 1934. — Finkelstein: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 2. Aufl. 1921. — Glanzmann, E.: Einführung in die Kinderheilkunde 2, 172, Wien: Springer 1946, Wien: Springer 1949, 3. Aufl. — Grebe, H.: Z. menschl. Vererb. und Konstit.lehre 28, 209, 1944. — Grünwald, P., und W. Kornfeld: Beitr. path. Anat. 96, 341, 1935/36. — Guinand-Doniol, J.: Ann. Paediat. 169, 317, 1947. — Leopold, J. S., und F. Castrovinci: Arch. Pediat. 51, 34, 1934. — Mahon, G. D.: Amer. J. med. Soc. 165, 875, 1923. — Maslowski, H.: Mschr. Kinderheilk. 40, 1928. — Nachtsheim, H.: Jena Z. Naturwiss. 76, 81, 1943. — Naujoks, H.: Beitr. path. Anat. 113, 221, 1953. — Rossi, E.: Helv. paediat. Acta 1, 134, 1945. — Rossi, E., und E. Howald: Helv. paediat. Acta 2, 98, 1947. — Rübsaamen, H.: Roux Arch. 144, 301, 1950. — Ruh, H. O., und L. J. Dembo: J. Amer. med. Assoc. 84, 1925. — Saunders, J. W., jr.: J. Exp. Zool. 108, 363, 1948. — Siegmund, H.: Zbl. Path. 70, 243, 1938. — Schridde, H.: Münch. med. Wschr. 53, 2176, 1910. — Ullrich, O.: Z. Kinderheilk. 49, 271, 1930; Amer. J. Human Genetics 1, 179, 1949; Handb. für Neurologie von Bumke u. Förster, Bd. XVI, Berlin, Springer 1936; Erg. inn. Med. 63, 929, 1943; Erg. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 2, neue Folge 1951. — Volz, H.: Z. f. Geburtsh. 117, 131, 1938. — Waardenburg, P. J.: Klin. Mbl. Augenheilk. 92, 1934. — Waardenburg, P. J., und H. Navis: Acta Genetica Med. 1, 1949. — Werthemann, A.: Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. 9, 6. T., 1952. — Werthemann, A., und M. Reiniger: Odonto-Stomatologie Vol. II, Zahnmedizin, Basel 1949, S. 267. — Werthemann, A., M. Reiniger und H. Thoelen: Z. f. Allg. Path. u. Bakt. Vol. XIII, 756, 1950. — Wortberg, M.: Arch. Dermat. 152, 329, 1926.

Adresse des Autors: Dr. Beat Schweingruber, Path.-Anat. Institut der Universität Basel.

